



# LA FARMACOGENÉTICA COMO HERRAMIENTA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

Belén González Bertolín  
Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia. UCM.

Junio 2017

## INTRODUCCIÓN

La farmacogenética estudia la influencia de las variaciones de la secuencia de ADN sobre la respuesta a fármacos. Se basa en el análisis de biomarcadores genómicos y su objetivo es optimizar los tratamientos: minimizar su toxicidad y predecir su eficacia.

¿Por qué es útil en oncología?

Los tratamientos antineoplásicos se caracterizan por:

- ❖ Heterogeneidad en la respuesta ante un mismo tratamiento en distintos pacientes.
- ❖ Estrecho margen terapéutico.
- ❖ Coste elevado.

Se pueden analizar dos tipos de material genético a nivel oncológico: el del paciente y el del tumor.

La farmacogenética oncológica puede evaluar el riesgo de recurrencia al cáncer, seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de ciertas terapias dirigidas y predecir la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos.

Esta disciplina permite estratificar a los pacientes en base a sus características genéticas, con el objetivo de encontrar el tratamiento oncológico adecuado para cada paciente concreto.

## OBJETIVO

Proporcionar una visión global de la farmacogenética en los tratamientos oncológicos. Explicar los beneficios de la disciplina mediante ejemplos concretos, así como el grado de implantación y sus limitaciones.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas. La información procedente del grado de implantación en la práctica clínica se ha obtenido del Servicio Patología del Hospital Universitario 12 de Octubre y del los Servicios de Oncología y de Farmacia del Hospital Universitario La Paz.

## RESULTADOS Y DICUSIÓN

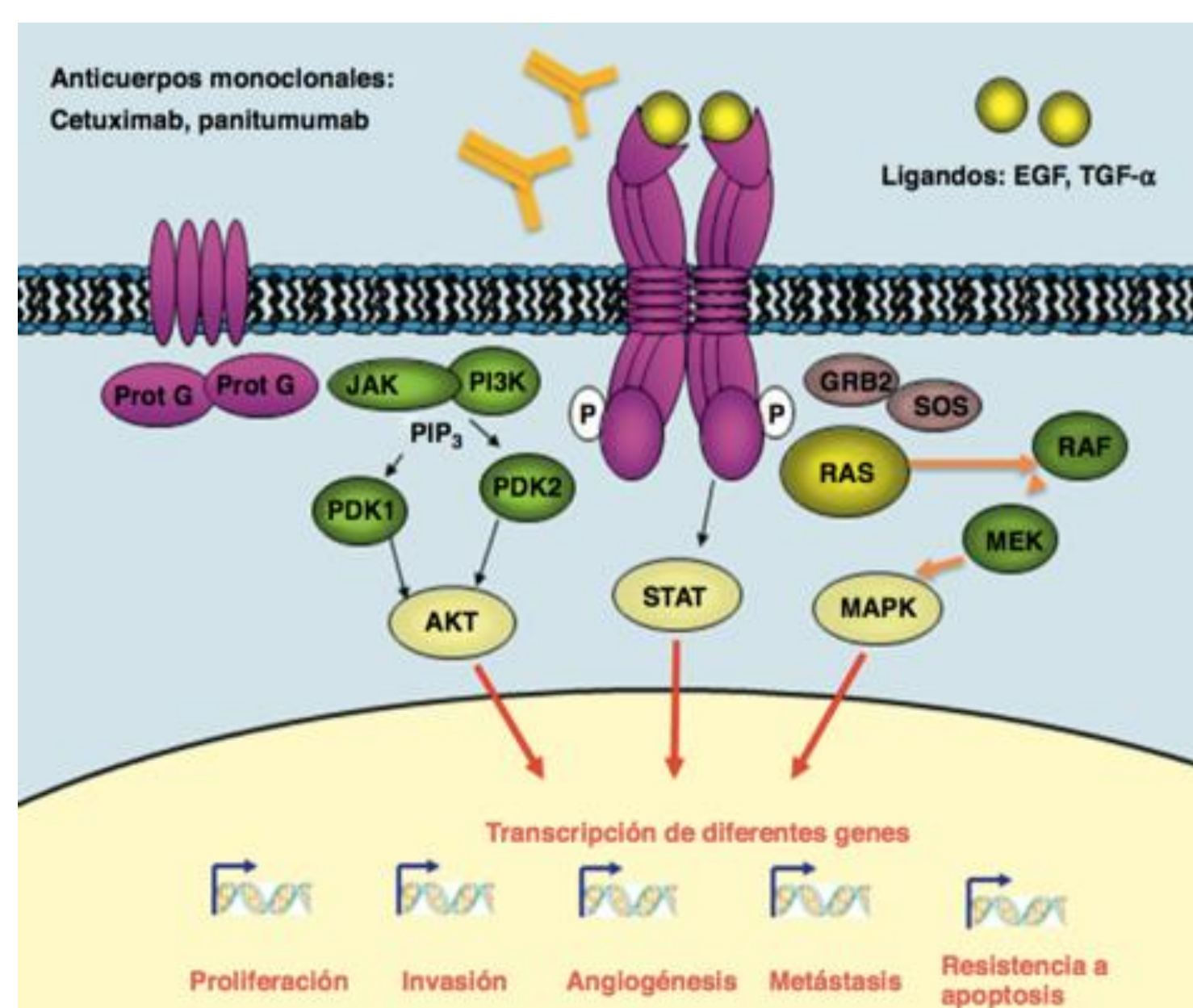
Un biomarcador genómico es una característica medible del ADN y/o del ARN, que indica si un proceso biológico es normal, patológico o es el resultado de una respuesta terapéutica u otras intervenciones. Un polimorfismo genético es una variación de la secuencia de ADN que aparece con una frecuencia alélica de 1% o más en la población.

### BIOMARCADORES FARMACODINÁMICOS

Determinación de polimorfismos a nivel de dianas moleculares o vías de transducción para establecer la eficacia o resistencia a ciertos tratamientos dirigidos.

Genes RAS y anti- EGFR en el cáncer colorrectal

Vía de señalización del EGFR:



Proteínas Ras:  
Codificadas por los genes  
RAS: KRAS, HRAS, NRAS

Mutación de los genes  
RAS, proteína Ras activada

Vía constitutivamente  
activada e independiente  
del EGFR

Tratamiento con anti-EGFR  
inefectivo

Determinar el estado mutacional  
de KRAS y NRAS exones 2, 3 y 4

Pacientes con CCRm que presenten los genes RAS no mutados está indicado el tratamiento con cetuximab, panitumumab.

**Grado de implantación:** Determinación rutinaria en pacientes con cáncer colorrectal que presenten al menos un estadio T3N0M0 que precisen quimioterapia neoadyuvante.

### BIOMARCADORES QUE EVALÚAN EL RIESGO DE RECURRENCIA

Test multi-genéticos

Desarrollados en el cáncer de mama.  
Caracterización molecular del tumor, perfiles moleculares pronósticos.

Mammaprint®	Oncotype DX®	Endopredict®	PAM50®
<ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de 70 genes</li><li>• Calcula una puntuación de recurrencia.</li><li>• Clasifica a los pacientes en alto o bajo riesgo de recidiva.</li><li>• Microarray.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de 21 genes</li><li>• Obtiene una puntuación de recurrencia.</li><li>• Clasifica a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo.</li><li>• qRT-PCR.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de 12 genes</li><li>• Combina la determinación genética con las características clínico-patológicas del paciente: EPclinic-score</li><li>• Clasifica a los pacientes en alto o bajo riesgo.</li><li>• qRT-PCR.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Análisis de 50 genes</li><li>• Clasificación molecular en los subtipos de cáncer: luminal A, luminal B, HER2 enriched, triple negativo (basal like).</li><li>• Calcula una puntuación de riesgo de recurrencia (ROR).</li><li>• qRT-PCR.</li></ul>

Permiten guiar al clínico en la decisión terapéutica:



Pacientes con alto riesgo de recidiva, beneficio con tratamiento quimioterápico con tamoxifeno.



Pacientes con bajo riesgo de recidiva: no beneficio del tratamiento con tamoxifeno y quimioterapia. Menor proporción de efectos adversos, mejor calidad de vida.



No sustituyen a la valoración pronóstica a través de variables clínicas, sino que la complementan.

**Grado de implantación:** No se realizan de forma rutinaria

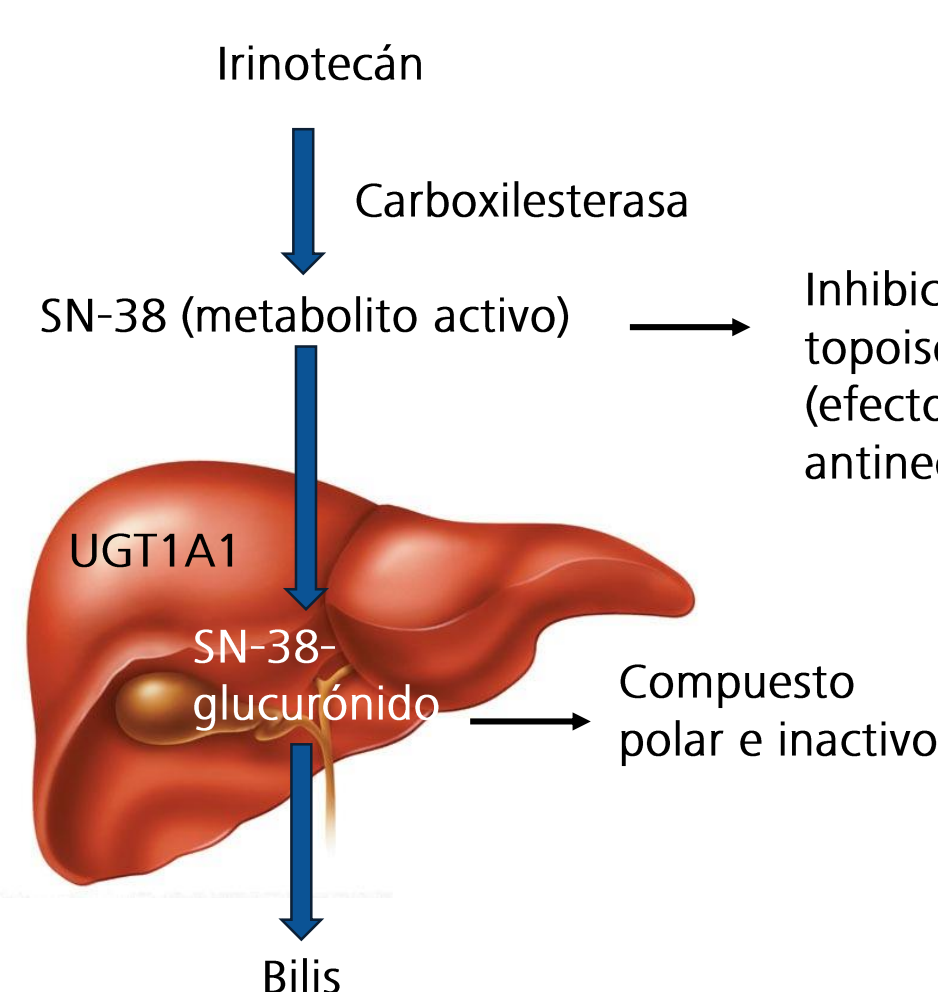
Coste elevado.

Validados e indicados en subtipos concretos de cáncer de mama.

### BIOMARCADORES FARMACOCINÉTICOS

- ✓ Búsqueda de polimorfismos implicados en el metabolismo de fármacos.
- ✓ Predecir toxicidad.

Gen UGT1A1 y el irinotecán



Genotipo homocigoto (UGT1A1\*28\*28): factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad, se recomienda la reducción de la dosis.

**Grado de implantación:** No se determina de forma rutinaria.

## CONCLUSIONES

- La farmacogenética pretende optimizar las diferentes opciones de tratamiento según el perfil genético del paciente y el genoma del tumor, para obtener la máxima eficacia y la mínima toxicidad secundaria a los medicamentos antineoplásicos.
- La disciplina no está completamente integrada en los sistemas sanitarios, existe un mayor grado de implantación en la selección de pacientes frente a una terapia dirigida que en la determinación de toxicidad de los tratamientos quimioterápicos.
- Los estudios farmacogenéticos pueden conducir a resultados confusos y contradictorios debido a componentes no genéticos de variabilidad. Se requiere la validación de biomarcadores pese al retraso que pueda suponer.
- Es una disciplina incipiente en la que hay que sentar las bases, un paso hacia las mismas sería la elaboración de Guías Oficiales.

### NUEVOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN

Biopsia líquida

Caracterización molecular en el suero del paciente de:

1. Células tumorales circulantes (CTC)
2. DNA libre circulante (cfDNA)

Fragmentos de DNA localizados en el torrente circulatorio procedentes de:

Células del tumor primario

Metástasis o CTC

Acción de macrófagos

**Utilidad:**

- > Estudios moleculares en situaciones con tejido tumoral insuficiente o con acceso dificultado.
- > Monitorización de tratamientos.

## LIMITACIONES

- La variabilidad en la respuesta a fármacos no tiene un componente exclusivamente genético.
- Necesidad de elaboración de Guías Oficiales de Farmacogenética: es una disciplina en la que aún es necesario sentar las bases.
- Validaciones de los biomarcadores, para justificar la implantación, puede suponer un retraso en la traslación a la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Armijo J.A, Sánchez M.B. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flórez, Jesús, director. Farmacología Humana. 6ª ed. España: Elsevier Masson; 2014. p. 121-129.
- Rodríguez-Vicente et al.: Pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools in cancer therapy. Drug Metabol Pers Ther 2016; 31(1): 25–34.
- Hernández-Losa, Javier, Sanz, Julia, Landolfi, Stefania et al. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. Rev Esp Patol. 2012; 45 (2): 76-85.
- Patel, Jai N. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2016; 9: 65-77.